

REFERENCE NO.

5

In re application of: Tony Wai-Chiu So et al.
Application No.: 09/673,872
Filing Date: December 4, 2000
Attorney Docket No.: 021706-000800US

POWERED BY Dialog

6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy 2-imino-pyrimidine compsn. - used for stimulating hair growth, comprises mixt. of diol(s) and/or triol(s) with specified higher fatty alcohol as penetration enhancer

Patent Assignee: PROCTER & GAMBLE CO

Inventors: KASTING G B; MASSARO E R; SMITH R L; SNYDER W E

Patent Family

| Patent Number | Kind | Date | Application Number | Kind | Date | Week | Type |
|---------------|------|----------|--------------------|------|----------|--------|------|
| EP 249397 | A | 19871216 | EP 87304945 | A | 19870604 | 198750 | B |
| AU 8774182 | A | 19871217 | | | | 198806 | |
| FI 8702630 | A | 19871214 | | | | 198810 | |
| JP 63045212 | A | 19880226 | JP 87146806 | A | 19870612 | 198814 | |
| US 5041439 | A | 19910820 | US 90616043 | A | 19901120 | 199136 | |
| IL 82855 | A | 19920525 | IL 82855 | A | 19870611 | 199225 | |
| CA 1302269 | C | 19920602 | CA 539566 | A | 19870612 | 199228 | |
| EP 249397 | B1 | 19920812 | EP 87304945 | A | 19870604 | 199233 | |
| DE 3781034 | G | 19920917 | DE 3781034 | A | 19870604 | 199239 | |
| | | | EP 87304945 | A | 19870604 | | |
| ES 2042564 | T3 | 19931216 | EP 87304945 | A | 19870604 | 199403 | |
| JP 2562455 | B2 | 19961211 | JP 87146806 | A | 19870612 | 199703 | |

Priority Applications (Number Kind Date): US 86874248 A (19860613); US 90616043 A (19901120)

Cited Patents: A3...8812; EP 129283 ; EP 43738 ; EP 95813 ; No search report pub.; US 4139619 ; EP 129285

Patent Details

| Patent | Kind | Language | Page | Main IPC | Filing Notes |
|------------|------|----------|------|-------------|-----------------------------------|
| EP 249397 | A | E | 16 | | |
| EP 249397 | B1 | E | 16 | A61K-007/06 | |
| DE 3781034 | G | | | A61K-007/06 | Based on patent EP 249397 |
| ES 2042564 | T3 | | | A61K-007/06 | Based on patent EP 249397 |
| JP 2562455 | B2 | | 12 | A61K-007/06 | Previous Publ. patent JP 63045212 |
| IL 82855 | A | | | A61K-007/06 | |
| CA 1302269 | C | | | A61K-031/53 | |

Abstract:

EP 249397 A

A penetration-enhancing pharmaceutical compsn. for topical applicn. comprises: (a) a safe and effective amt. of a 6-amino-1,2-dihydro -1-hydroxy-Z-iminopyrimidine cpd. of formula (I) or salt., (where R₂, R₃ = H lower alkyl, lower alkenyl, lower aralkyl or lower cycloalkyl; or NR₂R₃ = aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperido, hexahydroazopiny, heptamethylenimino, octamethylenimino, morpholino or 4-lower alkyl piperazino gp. all opt. C-substd. by 0-3 lower alkyl, OH or alkoxy gps.; and R₁ = H, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkoxyalkyl, lower cycloalkyl, lower aryl, lower aralkyl, lower alkanyl, lower alkaralkyl, lower alkoxyaralkyl, lower haloaralkyl); (b) 0-90 wt.% water, EtOH, or iPrOH; and (c) 5-99.9 wt.% penetration-enhancing carrier comprising: (i) a small polar solvent from 1,2-propanediol, 1,2-butanediol, 1,3-butanediol, 2,3-butanediol, 3-6C triol, or mixts.; and (ii) a polar lipid cpd. from 16C mono-unsatd. alcohols, 16C branched satd. alcohols, 18C mono-unsatd. alcohols, 18C branched alcohols, or mixts.; in (i):(ii) wt. ratio 1:1-500:1 (5:1-100:1).

USE/ADVANTAGE - (I) are known antihypertension agents when used systemically, but are used topically to increase terminal hair growth and to stimulate the conversion of vellus hair to growth as terminal hair. The compsns. may be used to treat alopecia in humans; or to improve the pelts of animals (e.g. mink) or treat bald patches such as caused by mange on cats and dogs. etc.

0/0

EP 249397 B

A penetration-enhancing pharmaceutical composition for topical application characterised in that it comprises (a) a safe and effective amount of 6-amino-1,2-dihydro- 1-hydroxy-2-imino -4-piperidino-pyrimidine and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof; (b) 0% to 90% by weight of a solvent selected from water, ethanol or 2-propanol; and (c) 5% to 99.9% by weight of a penetration-enhancing carrier consisting essentially of: (i) a small polar solvent selected from 1,2-propanediol, 1,2-butanediol, 1,3-butanediol, 2,3-butanediol, C3-C6 triols, or mixtures thereof, and (ii) a polar lipid compound selected from C16 mono-unsaturated alcohols, C16 branched chain saturated alcohols, C18 mono-unsaturated alcohols, C18 branched chain alcohols, and mixtures thereof; wherein said small polar solvent and said polar lipid compound are present in a ratio of solvent; polar lipid compound of from 1:1 to 500:1, and further characterised in that the composition contains less than 3.5% of any single compound selected from C4, C6 and C18-C20 straight chain, saturated normal fatty alcohols, and C4-C20 straight chain, saturated mono and dicarboxylic acids. (Dwg. 0/0)t

US 5041439 A

Penetrating pharmaceutical compsns. (I) for topical appln. comprise (A) 0.01-10 wt.% of a 1-hydroxy-2-iminopyrimidine deriv. of formula (II) or a suitable acid addn. salt, where R₂-3 are each H, alkyl, alkenyl, aralkyl or cycloalkyl, or together with the N atom, may form cpd. substd.- aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidine, hexahydroazepiny, heptamethyleneimino, octamethyleneimino, morpholine or 4-alkyl piperazinyl, (B) 0-90 wt.% of a solvent (water, EtOH or 2-propanol) and (C) 5-99.9 wt.% of a penetration-enhancing carrier consisting of (a) a polar solvent which is 1,2-propanediol, 1,2-butanediol, 1,3-butanediol, 2,3-butanediol, or 3-6C triol or mixts. of these and (b) a polar lipid cpd. (isocetyl alcohol), (a) and (b) being used in a wt. ratio of from 1:1 to 500:1.

USE - 1-10 mg/cm² of (I) are applied to increase terminal hair growth.

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 7353069

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-45212

⑬ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和63年(1988)2月26日
 A 61 K 7/06 7430-4C
 31/505 ADA 7252-4C
 // A 61 K 47/00 310 E-6742-4C 審査請求 未請求 発明の数 2 (全15頁)

⑮ 発明の名称 改善された浸透性局所用医薬組成物

⑯ 特 願 昭62-146806

⑰ 出 願 昭62(1987)6月12日

優先権主張 ⑱ 1986年6月13日 ⑲ 米国(US) ⑳ 874248

㉑ 発 明 者 ジェラルド、ブルー アメリカ合衆国オハイオ州、ワイオミング、マウント、ブ
 ス、カステイング レザント、44

㉒ 発 明 者 エレン、ランド、マサ アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ハーバー、ボイ
 ロ ント、ドライブ、8892 ビー

㉓ 出 願 人 ザ、プロクター、エン アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ワン、プロクタ
 ド、ギャンブル、カン ー、エンド、ギャンブル、ブラザ(番地なし)
 バニー

㉔ 代 理 人 弁理士 佐藤 一雄 外2名
 最終頁に続く

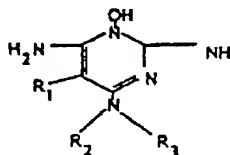
明 細 書

1. 発明の名称

改善された浸透性局所用医薬組成物

2. 特許請求の範囲

1. (a) 下記式の水素化シイミノピリミジン化合物:



(上記式中、R₂及びR₃は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アラルキル及び低級シクロアルキルから選択されるが、一緒になってR₂及びR₃はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ビペリジノ、ヘキサヒドロアゼピニル、ヘブタメチレンイミノ、オクタメチレンイミノ、モ

ルホリノ及び4-低級アルキルビペラジニルから選択されるヘテロ環部分であってもよく(上記ヘテロ環部分の各々は炭素原子上に置換基として0-3個の低級アルキル基、ヒドロキシ又はアルコキシを結合している)、上記式中、R₁は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシアルキル、低級シクロアルキル、低級アリアル、低級アラルキル、低級アルカリアル、低級アルカラルキル、低級アルコシアラルキル及び低級ハロアラルキルから選択される)

及びその薬学上許容される酸付加塩の安全有効量;

(b) 水、エタノール又は2-プロパノールから選択される溶媒0-90重量%;並びに

(c)(i) 1, 2-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、2, 3-ブタンジオール、C₃-C₆トリオール類又はそれらの混合物から選択される小極性溶媒、及び

(ii) C₁₈モノ不飽和アルコール類、

C_{16} 分岐鎖状飽和アルコール類、 C_{18} モノ不飽和アルコール類、 C_{18} 分岐鎖状アルコール類及びそれらの混合物から選択される極性脂質化合物から実質上なる浸透性増強担体5～99.9重量%（上記小極性溶媒及び上記極性脂質化合物は、1:1～500:1、好ましくは5:1～100:1の溶媒:極性脂質化合物の重量比で存在する）；を含有することを特徴とする局所塗布用浸透性増強医薬組成物。

2. 小極性溶媒が1, 2-プロパンジオール、1, 3-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、2, 3-ブタンジオール又はそれらの混合物から選択される、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. 0.01～10重量%のヒドロキシイミノビリミジン成分を含有する、特許請求の範囲第1又は2項記載の組成物。

4. ヒドロキシイミノビリミジン成分が6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノビリミジン及びその薬学上許容される酸付加塩から選択される、特許請求の範囲第1～3

項のいずれか一項に記載の組成物。

5. 極性脂質化合物がオレイルアルコール、イソセチルアルコール及びそれらの混合物から選択される、特許請求の範囲第1～4項のいずれか一項に記載の組成物。

6. 小極性溶媒化合物が1, 2-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール及びそれらの混合物から選択される、特許請求の範囲第1～5項のいずれか一項に記載の組成物。

7. (a) 6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノビリミジン又はその薬学上許容される酸付加塩0.25～5重量%；

(b) 水、エタノール又は2-プロパノールから選択される溶媒0～90重量%；並びに

(c)(i) 1, 2-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール又はそれらの混合物から選択されるジオール

(ii) C_{16} モノ不飽和アルコール類、 C_{18} 分岐鎖状飽和アルコール類、 C_{18} モノ不飽和

アルコール類、 C_{18} 分岐鎖状飽和アルコール類及びそれらの混合物から選択される極性脂質化合物から実質上なる浸透性増強担体5～99.5重量%（上記ジオール及び上記極性脂質化合物は、10:1～100:1のジオール:極性脂質化合物の重量比で存在する）；を含有することを特徴とする局所塗布用浸透性増強医薬組成物。

8. ジオール化合物が1, 2-プロパンジオールである、特許請求の範囲第7項記載の組成物。

9. 極性脂質化合物がオレイルアルコール、イソセチルアルコール及びそれらの混合物から選択される、特許請求の範囲第7又は8項記載の組成物。

10. C_4 、 C_6 もしくは C_{18} ～ C_{20} 直鎖状飽和n-脂肪アルコール類及び C_4 ～ C_{20} 直鎖状飽和モノ-もしくはジカルボン酸を実質上含有しない、特許請求の範囲第1～9項のいずれか一項に記載の組成物。

3. 発明の詳細な説明

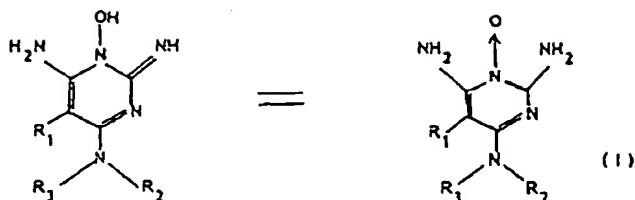
技術分野

本発明は、ミノキシジルのような公知のヒドロキシイミノビリミジン薬剤を含有する改良された局所用組成物に関する。他の薬学的性質の中で、ミノキシジルは硬毛の発達を促進しかつ軟毛の変換を刺激して硬毛として発達させる上で有効であることが開示されている。

発明の背景

脱毛（はげ）、毛の欠乏は、正常又は異常のいずれにしても、主に人間における外面上の問題である。それは硬毛、即ち容易に目視し得る広域にわたる有色毛の欠乏である。しかしながら、所謂はげた人においては硬毛の顕著な欠落があるけれども、皮膚は視覚にとらえる上で顕微鏡検査が必要かもしれないが軟毛（細い無色の毛）を有している。この軟毛は硬毛の前駆体であろう。

式(1)の1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシビリミジン類は全身的に使用された場合に抗高血圧剤として有用であることが知られている。



これらの化合物において、 R_3 及び R_2 は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アラルキル又は低級シクロアルキルであるが、一略になって R_3 及び R_2 はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサヒドロアゼピニル、ヘプタメチレンイミノ、オクタメチレンイミノ、モルホリノ及び4・低級アルキルピペラジニルのようなヘテロ環基であってもよく、この場合にこれらヘテロ環基の各々は3個以下の低級アルキル、ヒドロキシ又はアルコキシ置換基を有することができる。 R_1 は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコシアラキル、低級シクロアルキル、低級アリール、低級アラルキル、低級アルカリール、低級アルカラルキル、低級アル

コキシアラルキル又は低級ハロアラルキルである。これらの化合物が局所投与された場合に、それらは軟毛の硬毛への変換を刺激しかつ硬毛の軟毛への変換を防止するように作用することも教示されている。要するに、これら化合物の局所的使用は認められるほど哺乳動物の毛の発達を増強させることが教示されている。

技術的には、様々な医薬活性剤の皮膚内への浸透性を改善すると言われる局所用ビヒクルの開示で満たされている。実際に、かかるビヒクル類の開発は薬剤の放出にとって非常に有用な方法を提供するであろうことは十分に認められる。特定の極性脂質細胞外膜障害性化合物、例えばオレイン酸又はラウリン酸メチルを特定のジオール化合物、例えばプロピレングリコールと一緒に含有する二成分浸透系は、ステロイド系及び非ステロイド系の抗炎症剤のような選択された薬剤の全身的レベルを局所的に放出させるのに使用し得ることが教示されている。しかしながら、これらのビヒクルはすべての薬剤の放出性を高めことに関し等しく

有効であることについては見出されていない。

育毛促進剤の局所用ビヒクルとして有用であるためには、ビヒクルは4つの厳格な必要条件を満たさねばならない：

- (1) ビヒクルは皮膚を介しての薬剤の浸透を高めることができなければならない；
- (2) ビヒクルは美容上許容される美観性を有していなければならない；
- (3) ビヒクルは皮膚を刺激してはならない；及び
- (4) ビヒクルは、例えばくし又は衣類よりも頭皮又は皮膚に対して優先的に直接的でなければならない。数種のビヒクル類はこれら条件のうちいくつかを満たすが、最良のビヒクルはこれらのすべてにおいて最適であろう。

式(1)のヒドロキシイミノピリミジン化合物は、従来のビヒクルよりも一層浸透性を高めた特定のビヒクル中にそれらを置入させることによって経皮的に効果的に放出せしめ得ることが、ここに見出されたのである。しかも、このビヒクルは上記4つのすべての必要条件を満足する。したが

って本発明は、ミノキシジルのような1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシイミノピリミジン化合物の哺乳動物育毛効果を高め得る美観上許容可能な局所用ビヒクルを提供するものである。更に詳しくは、極性脂質化合物及びジオールもしくはトリオール化合物を含有する特定の二成分界面活性剤系は1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシイミノピリミジン化合物(式(1))の局所的放出性を堅実にかつ著しく改善し得ることが発見されたのであった。

1969年8月12日発行のアンソニー (Anthony) らの米国特許第3, 461, 461号明細書は、6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノピリミジン類について開示し、これら化合物の抗高血圧剤としての用途に関し記載している。哺乳動物育毛促進のためのこれら化合物の局所投与に関しては、1979年2月13日発行のチドソー (Chidsoy) IIIの米国特許第4, 139, 619号明細書に開示されている。標準水性溶液、軟膏及びクリーム、例えばプロピ

レングリコール、エタノール、*n*-メチルピロリドン又はペトロラタムを基剤とするこれらのものは、局所的処方用で使用される。非常に類似した化合物群、即ち6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-フェノキシピリミジン類は、1968年5月7日発行のアンソニーらの米国特許第3, 382, 247号明細書に開示されている。6-置換-4-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノピリミジン類の製造方法は、1972年2月22日発行のアンソニーの米国特許第3, 644, 364号明細書に開示されている。

1978年2月24日発行のエッカー (Ecker) の米国特許第4, 070, 462号明細書は、(i) 1, 2-プロパンジオール、2, 3-ブタンジオール又は2-メチル-2, 4-プロパンジオール5~15% ; (ii) プロピレングリコールモノステアリン酸エステル1~3% ; 並びに (iii) 100%とするペトロラタム及びワックスを含有する局所用ビヒクルについて開示している。

と報告されており、非経口的、経口的又は局所的に投与することができる。9-(2-ヒドロキシエトキシメチル) グアニンは特に好ましい活性剤として開示されている。

1985年11月12日発行のクーバー (Cooper) らの米国特許第4, 552, 872号明細書はコルチコステロイド類、並びに選択されたジオール類及び細胞外被障害性化合物からなる皮膚浸透性増強ビヒクルを含有した局所用医薬組成物について開示している。これらの組成物は局所投与によって全身的活性量のコルチコステロイド類を与えることが記載されている。同様の開示は1984年12月27日公開の欧州特許出願第129, 283号明細書に示されている。

1985年12月10日発行のクーバーの米国特許第4, 557, 934号明細書は、いずれかの広範囲の医薬活性剤をジオール化合物及び1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンとともに含有する局所塗布用医薬組成物について開示している。1984年12月27日公開の欧州特許

1980年7月23日公開の欧州特許出願第13, 459号明細書は瘰癧治療用の組成物について開示している。これらの組成物は、過酸化ベンゾイル、 C_6-C_{14} 一級アルコール類並びに1, 2-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール及び2, 3-ブタンジオールから選択されるジオールを含有する。

1982年1月13日公開の欧州特許出願第43, 738号明細書は局所用組成物について記載している。開示された組成物は、選択されたジオール類と一緒に一級アルコール類又は各種のカルボキシレート化合物を用いた親油性の薬理活性化合物の効果的放出用として適している。

1983年12月7日公開の欧州特許出願第95, 813号明細書は、6-及び2, 6-置換プリン類の9-ヒドロキシエトキシメチル (及び関連) 誘導体の浸透性を補助するためにジオール及び細胞外被障害性化合物を用いた二成分浸透系について開示している。これらのプリン化合物はウイルス感染、特にヘルペスの治療に有効である

第129, 284号明細書についても参照。

1985年8月27日発行のクーバーの米国特許第4, 537, 776号明細書は、いずれかの広範囲の医薬活性剤をN-(2-ヒドロキシエチル) ピロリドンとともに含有する局所塗布用医薬組成物について開示している。同様の開示は1984年12月27日公開の欧州特許出願第129, 285号明細書で示されている。

1986年2月18日公開の欧州特許出願第171, 742号明細書は、ユーザーに全身的活性量のオピオイド類を与える局所用組成物について開示している。浸透性増強局所用ビヒクルは、少なくとも1種の炭素原子8~15個の飽和脂肪酸もしくは脂肪アルコール又は炭素原子8~18個の不飽和脂肪アルコールもしくは脂肪酸、及びプロピレングリコールのような薬学的担体を含有する。

1, 2-プロパンジオール (‘プロピレングリコール’) 及び $C_{10}-C_{14}$ アルコール類は、化粧品及び医薬の処方剤中で別々に使用されてきた。

荷に、プロピレングリコールは、文献中のいくつかの論文において、コルチコステロイド類のような一定の薬理活性剤の浸透性を高めるものとして記載されていた。ロスオールド・ジェイら、"皮膚からのコルチコステロイド類のイン・ビトロ放出及びイン・ビボ吸収に関する処方効果"、メド・ノブスク・ファブム・セルスク、第44巻、第21-45頁、1982年 (Rosuold, J., et al., "Effect of Formulation on In Vitro Release and In Vivo Absorption of Corticosteroids from Ointments" Medd. Novsk Fava Selsk. 44, 21-45 (1982)) 参照；更には、アンジョー・デー・エムら、"人間における経皮的浸透性の予測方法"、ステロイド類の経皮的吸収、第31-51頁、アカデミック・プレス、ニューヨーク、ニューヨーク州、1980年 (Anjo, D.M., et al., "Methods for Predicting Percutaneous Penetration in Man", Percutaneous Absorption of Steroids, pp31-51, Academic Press, New York, New York (1980)) 参照。

ン1. 1%含有のインドメタシン軟膏について開示している。

ビー・アイトソン、コスメティクス・アンド・トイレットリーズ、第95巻、第59頁、1980年 (B. Idson, Cosmetics & Toiletries, 95, 59 (1980)) は、薬剤浸透性、ひいては大半の場合において有効性に影響を与えるファクターは複雑であると述べている。彼は、ある薬剤について理想的な浸透条件を与えるビヒクルは他の薬剤にとって不十分であることを観察している。著者は、予測は簡単ではなく、しかも製品の適合性は人間での試験により評価されねばならない、と結論している。

1981年11月10日発行のルーダーズ (Luedders) の米国特許第4, 299, 826号明細書は、エリスロマイシン誘導体用の浸透性増強剤としてアルコールと一緒にセバシン酸ジソプロピルを含有する皮膚治療用組成物について開示している。

1970年10月20日のコックス (Cox) らの米国特許第3, 535, 422号明細書は、 C_4 - C_{20} 脂肪族アルコール類、 C_2 - C_3 グリコール類、 C_{12} - C_{20} 脂肪酸類、それらのエステル類及びそれらの混合物から選択される有機皮膚軟化剤を含有した安定な過酸化ベンゾイル組成物に関する。

1978年1月24日発行のエッカー (Eckor) の米国特許第4, 070, 462号明細書は、プロピレングリコール6%及びプロピレングリコールモノステアリン酸エステル1%を含有する局所用ステロイド組成物について開示している。

1980年2月19日発行のシボス (Slpos) のカナダ特許第1, 072, 009号明細書は、 C_5 - C_{10} 直鎖状アルコール類又は最長鎖が C_5 - C_{10} の C_{17} 分岐鎖状アルコール類を含有した局所用抗菌剤組成物について開示している。

ケミカルアブストラクト、第92巻、第153頁、1811 (CA, 92, 153 1811) は、プロピレングリコール10%及びジイソプロパノールアミ

発明の要約

本発明は、人間及び動物の皮膚を刺激するための改善された局所用組成物及び方法に関する。本発明は、極性脂質化合物及び小極性溶媒（ジオール又はトリオール化合物）の十分に定義された二成分混合物と一緒ににおける特定のヒドロキシイミノピリミジン化合物の使用に基づいている。

本発明の組成物は、 C_{18} モノ不飽和アルコール類、 C_{18} 分岐鎖状飽和アルコール類並びに C_{18} モノ不飽和及び分岐鎖状飽和アルコール類、例えばオレイルアルコール又はイソセチルアルコールから選択される極性脂質化合物とともにプロピレングリコール等の C_3 - C_4 ジオール又は1, 2, 6-ヘキサントリオール等の C_3 - C_6 トリオールを含有する浸透性増強ビヒクルと一緒に、下記定義の特定のヒドロキシイミノピリミジン化合物の安全有効量を含有する。このビヒクルは飽和直鎖状 C_4 、 C_6 及び C_{18} - C_{20} 一級アルコール類、並びに C_4 - C_{20} モノ・又はジカルボン酸類を實質上含有しないことが好ましい。広範囲の極性脂

質化合物を含有する局所用ビヒクルは公知であるが、改善された皮膚浸透性、無皮膚刺激性、許容される美観性及び頭皮／皮膚直接性を示すビヒクルがヒドロキシイミノピリミジン化合物用として処方し得るのは、これらの特に定義されたC₁₆又はC₁₈アルコール類を使用した場合だけである。

本発明は、人間又はより下等の動物に安全有効量の組成物を局所投与することからなる、人間又は動物における育毛刺激方法にも関する。組成物はかかる治療が必要な箇所で塗布される。

発明の具体的な説明

本明細書で用いられる“局所投与”とは、外部の皮膚（表皮組織）又は毛上に直接塗るか又は拡張させることを意味する。

本明細書で用いられる“安全有効量”とは、いかなる医学的治療においても妥当な効果／危険比で望ましい育毛刺激効果を与える組成物の十分量を意味する。正常な医学的判断の範囲内において、使用される薬学的活性剤の量は、治療すべき具体的症状、症状の重症度、症状の原因、治療期間、使

用される具体的活性化合物、その濃度、使用される具体的ビヒクル、患者の一般的健康度、患者に投与される他の薬剤、及び患者又はかかりつけの医師の具体的知識及び専門技術に属する他の同様のファクターによって変動する。

本明細書で用いられる“毒物学上許容される”又は“薬学上許容される”とは、用語が示す薬物、薬剤又は不活性成分が、人間及びより下等の動物の組織と接触した場合に毒性、刺激、アレルギー反応等を起こさずに妥当な効果／危険比で使用することに通していることを意味する。

本明細書で用いられる“含有する”という語は、不可欠な二成分系浸透性増強ビヒクル及び薬学的活性剤が本明細書に開示の方法で使用される限りにおいて、他の様々な相溶性薬物及び薬剤、並びに不活性成分、閉塞性薬剤及び化粧用ビヒクルが本発明の組成物及び方法で一緒に使用されることを意味する。“含有する”という語はしたがって、本明細書記載の方法での必須成分の使用を特徴とするより制限的な用語“からなる”及び“から実

質上なる”を包含している。

本明細書で用いられる“塗布箇所”とは、育毛刺激が望まれる局所領域を意味する。人間の場合、塗布箇所は、例えば、頭部、陰部領域、上唇、まゆ及びまぶたである。毛皮用に飼育される動物（例えばミンク）の場合では、塗布箇所は商業的理由から毛皮全体を改善する上で体表全体にわたる。本発明は、動物における外面的理由のためにも、例えば疥癬又は他の疾患により毛欠損部位をもつ犬又は猫の皮膚への適用のためにも利用することができる。

本明細書で用いられる“浸透性増強”とは、本発明の二成分系浸透性増強担体が、同等の化学ポテンシャルで他の組成物と比較した場合に、含有せしめられる6・アミノ・1, 3-ジヒドロ・1-ヒドロキシ・2-イミノピリミジン化合物の著しい経表皮の又は経皮的放出性を示すことを意味する。この後者の面は重要であるが、その理由は異なるビヒクル中における薬剤の溶解性の変動がそれらの皮膚を介する輸送性に必ず影響を及ぼす

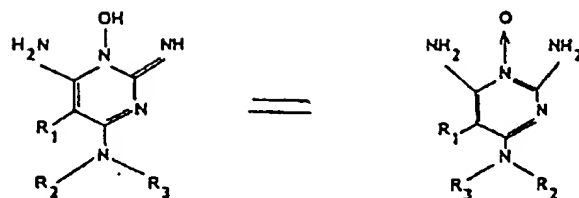
からである。したがって、例えば、薬剤がビヒクルAに24%までかつビヒクルBに4%まで溶解し、組成物が同等の化学ポテンシャルではなく同等の%濃度で比較された場合には、低溶解性の担体は高溶解性のビヒクルよりも輸送性の面で6倍の21まった差違を示すであろう。浸透性増強率を評価するために同等の化学ポテンシャルを確保する最も簡単な方法は、各種ビヒクル中において薬理活性剤の飽和溶液又は等飽和度溶液を使用することである。飽和溶液はビヒクルの皮膚浸透効率を比較するために使用されるが、本発明の組成物はヒドロキシイミノピリミジン成分で飽和されるように処方される必要性はないことが強調されるべきである。

本明細書で用いられる“実質上含有しない”とは、本発明の浸透性増強組成物及び担体がかかる用語で記載されるいかなる単独もしくは特定の化合物又は化合物群を約3、5%未満、好ましくは約1%未満、最も好ましくは約0、5%未満でしか含有しないことを意味する。

本明細書で用いられるすべての%は、他に指示のない限り重量%である。

本発明の組成物は、少なくとも、下記のような、ヒドロキシイミノピリミジン化合物、ジオールもしくはトリオール化合物（小極性溶媒）及び C_{18} もしくは C_{18} アルコール化合物（極性脂質）を要する。本発明の組成物は、皮膚刺激性を減少させ又はその外面的魅力及び許容性を高める任意的な慣用的成分、即ち増粘剤、顔料等を更に含有することもできる。好ましくは、本組成物は浸透阻害性の直鎖状 C_4 、 C_6 もしくは $C_{18}-C_{20}$ 飽和一級アルコール類及び C_4-C_{20} モノ-もしくはジカルボン酸類を實質上含有しない。

本発明の薬学的活性成分をなすヒドロキシイミノピリミジン化合物は、飼育適用された場合に哺乳動物の育毛を刺激するものとして当該技術分野では知られている。これらの化合物は6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノピリミジン類であって、下記式：

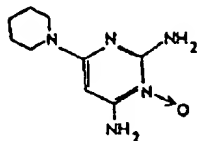


(I)

（上記式中、 R_3 及び R_2 は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アラルキル又は低級シクロアルキルから選択される）を有する。 R_3 及び R_2 は一緒になって、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサヒドロアゼピニル、ヘプタメチレンイミノ、オクタメチレンイミノ、モルホリノ又は4-低級アルキルピペラジニルから選択されるヘテロ環部分を形成することもでき、これら各々のヘテロ環部分は炭素原子上の置換基として0~3個の低級アルキル基、ヒドロキシ又はアルコキシを結合している。 R_1 は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシアルキル、低級シクロアルキル、低級アリール、低級アラルキル、低級アルカリール、低級アルカラルキル、低級アルコシアラルキル、低級ハロアラルキル及びこれら化合物の薬学上許

容される置付加塩類から選択することができる。

本発明における使用にとって特に好ましい化合物は、遊離塩基又は塩酸塩の形の6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ピペリジノピリミジンである。この化合物(II)は商品名ミノキシジル(Minoxidil[®])と同一物であって、アップジョン社(Upjohn Company)、カラマズー、ミシガン州から十分に処方された錠剤ロニテン(Loniten[®])として市販されている。この化合物の他の適切な塩類の例としては、リン酸、酢酸、クエン酸又は乳酸の塩類がある。



(II)

本発明で使用されるヒドロキシイミノピリミジン化合物及びこれら化合物の合成方法については、下記発行米国特許明細書において詳細に記載されており、これらのすべては参考のため本明細書中

に包含される：1969年8月12日発行のアンソニーらの米国特許第3, 461, 461号；1968年5月7日発行のアンソニーらの米国特許第3, 382, 247号；1972年2月22日発行のアンソニーの米国特許第3, 644, 364号；及び、1979年2月13日発行のチドセーの米国特許第4, 139, 619号。

本発明の組成物は安全有効量のヒドロキシイミノピリミジン活性成分を含有しており、好ましくは組成物は約0.01%~約10%、更に好ましくは約0.25%~約5%、最も好ましくは約1%の上記成分を含有する。勿論、活性成分量は、治療すべき症状の性質及び原因、塗布される表面積、選択される具体的ビヒクル、並びに塗布方法によって変動する。

ビヒクル

本発明のビヒクルはヒドロキシイミノピリミジン活性成分の皮膚浸透性を有意に高める。それらは、少なくとも極性脂質化合物とともにジオール

又はトリオール（小極性溶媒）を含有する。

本発明の組成物及び方法において使用される $C_3 - C_4$ ジオールとしては、1, 2-プロパンジオール、1, 3-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、1, 4-ブタンジオール又はこれらジオール化合物の混合物がある。1, 2-プロパンジオール及び1, 2-ブタンジオールが好ましいジオール化合物である。1, 2-プロパンジオールは特に好ましい化合物であって、好ましくは全組成物中少なくとも約7.5%の量で使用される。本発明で使用される $C_3 - C_6$ トリオール化合物としては、例えばグリセロール、1, 2, 6-ヘキサントリオール、1, 2, 5-ペンタントリオール、1, 2, 4-ブタントリオール、1, 2, 5-ヘキサントリオール又はトリオール化合物の混合物がある。好ましいトリオール類はグリセロール及び1, 2, 6-ヘキサントリオールである。ジオール及びトリオール化合物の混合物も使用し得る。

本発明の組成物及び方法において使用される極

性脂質化合物としては、 C_{10} もしくは C_{18} モノ不飽和又は分岐鎖状飽和アルコール類がある。これら化合物の例としては、 $\Delta^9 C_{18}$: 1オレイルアルコール、 $\Delta^9 C_{16}$: 1パルミトレイルアルコール、 $\Delta^9 C_{14}$: 1ミリストレイルアルコール、 C_{14} : 0ミリスチルアルコール、 $\Delta^9 C_{18}$: 1エライジルアルコール、 $\Delta^{11} C_{18}$: 1バクセニルアルコール（シス又はトランス）、 $\Delta^6 C_{18}$: 1ペトロセリルアルコール、 $\Delta^6 C_{18}$: 1ペトロセライジルアルコール及びそれらの混合物がある。好ましい極性脂質化合物としては、オレイルアルコール、イソセチルアルコール及びそれらの混合物がある。

他の極性脂質（細胞外膜障害性）化合物、例えばオレイン酸、ラウリン酸メチル、モノオレイン及びミリスチルアルコールは特定の局所用ビヒクル中での使用を目的として開示されてきたが、育毛刺激用のヒドロキシミノピリミジン処方剤においては、活性剤の皮膚浸透性を高め、皮膚を刺激せず、美観上許容されかつ皮膚及び頭皮に直接

性である組成物を得るために、極性脂質化合物として特定の上記アルコール類を使用することが必要である。このことは、本発明の好ましい成分たるオレイルアルコールが局所塗布時に皮膚に刺激を与えるとして当該技術分野において開示されてきたところから、特に驚きに値する。オレイルアルコールが本発明において使用される場合、それは全組成物中少なくとも約0.25%の量で用いられるべきである。

ジオール／トリオール化合物：極性脂質化合物の重量比約1:1～約500:1のいずれかの上記ジオール又はトリオール化合物と極性脂質化合物との二成分系混合物は、本明細書記載のヒドロキシミノピリミジン化合物の浸透性を有意に高める。ジオール／トリオール化合物：極性脂質化合物の比約5:1～約100:1が好ましく、浸透成分は最も好ましくは約10:1～約100:1の比で存在する。極めて好ましい態様では、浸透成分は約15:1～約50:1の比で存在する。

本発明の組成物は、典型的には、上記比のジオ

ールもしくはトリオール化合物及び極性脂質化合物の浸透性増強二成分系混合物を約5～約

99.9重量%、好ましくは約10～約99.5重量%含有する。

上記優先順位は、浸透性を最大にする場合のみ妥当する。特定の局所用処方剤では、しかしながら、美観及び美観上の特質が同等又は最高に重要である。したがって、上記以外の範囲が好ましいことになる。一般に、重量：重量比約1:1～約10:1の組成物は、約10:1～約50:1の重量比で同一成分を用いた系と同様の浸透性増強を示すことはない。しかしながら、このような比（1:1～10:1）はより優れた美観性を示すことから、特定のビヒクル又は系にとって好ましい。通常最大の浸透性を示しはしないものの、かかる美観的に好ましい組成物は、それにもかかわらず、慣用的な又は技術的に開示されたビヒクル又は系と比較した場合に、著しく高い浸透性を示すことに留意すべきである。全組成物中約20%～約45%の量で二成分系混合物を含有しかつ重

量比約4:1~約6:1のジオール/トリオール:極性脂質化合物を用いた組成物は、美容的許容性と増強された浸透性の優れた妥当性又はバランスを示し、したがって好ましい。

任意的成分

上記成分に加え、本発明の組成物は美容上許容される溶媒の場合により含有していてもよい。溶媒は、使用されたとしても、二成分混合系の浸透作用を有意に阻害することはない、望ましくは急速かつ完全に蒸発して、適用部位に組成物の活性成分のみを残留させるべきである。好ましい溶媒としては、エタノール及びイソプロパノールがある。

水は本発明の組成物において溶媒又は成分として使用することができる。しかしながら、これら組成物に単に水を加えたのでは、一部又は全部の浸透性増強化合物を析出させてしまうおそれがある。本発明の組成物処方において、このような作用は系の全体的有効性を有意に減少させる。これを防止するためには、ヒドロキシミノピリミジ

ンジメチルイソソルビドが本発明において使用されたならば、活性剤(例えばミノキシジル)の浸透性は阻害される。したがって、かかる化合物は本発明の組成物を処方するに際して回避することが好ましい。使用するのであれば、かかる化合物は一般にできるだけ控えめに技術上確立されたレベルよりもはるかに少量で使用されるべきである。

例えば、液体ペトロラタム(鉱油、液体パラフィン、パラフィン油)、白色ペトロラタム、黄色ペトロラタム、パラフィン、微結晶ロウ及びセレシンのような炭化水素類はすべて、局所用医薬処方剤において疎水性ビヒクル又は構造マトリックス形成剤として使用されることが一般に知られている。しかしながら、これら賦形剤のすべては本発明の浸透性増強能を有意に阻害し得る。一定量のこのような成分であれば他に特に有効性のある系において許容し得るが、本発明の好ましい態様においてはかかる成分は約10%未満、好ましくは約5%未満に制限される。

一定の直鎖状飽和 C_4 、 C_6 及び $C_{18}-C_{20}n$

ン活性剤は本発明の組成物に溶解し得ることが重要である。これを達成する1つの方法は、エマルジョン又はゲル処方とすることである。乳化剤又はゲル化剤がこれを達成するために使用し得る。

このような溶媒、即ち水、エタノール又は2-プロパノール(イソプロパノール;イソプロピルアルコール)は全組成物中0~約90重量%を占める。エタノール及び2-プロパノールは好ましくは0~約85%の量で存在する。

しかしながら、下記の特定の溶媒、共溶媒、賦形剤及び脂質物質は本発明の実施に際して回避することが好ましい。このような化合物は二成分系中の極性脂質の溶解度を、それらがもはや角質層に侵入し得なくなるように、固定又は変化させることが知られている。この浸透性阻害は、皮膚のバリア機能を変化させるために必要な角質層の脂質の破壊又は異常を防止する。これら化合物のうち数種のものは、表面貯留剤としても作用し、皮膚を介するヒドロキシミノピリミジン活性剤の浸透を阻害する。例えば、慣用的皮膚形成剤た

・脂肪アルコール類も避けるべきである。ステアリルアルコールは局所用処方剤における慣用的成分である。しかしながら、このアルコールは本ビヒクルの浸透性増強を有意に阻害し得る。このアルコール及び C_{18} 飽和 n -アルコールは、本発明の系の浸透性増強能を阻害し易い。したがって、好ましい態様では、本発明の組成物はかかる化合物を実質上含有せず、即ちいかなる特定の化合物も全組成物中約3.5重量%未満、更に好ましくは約1重量%未満の量で存在すべきである。特に好ましい態様においては、本発明の組成物は上記アルコール群のいかなるものに関しても約0.5%未満でしか含有しない。

特定の脂肪酸類も本発明の組成物による浸透を著しく阻害し得る。これらの酸類としては直鎖状 C_4-C_{20} 飽和モノカルボン酸及びジカルボン酸がある。オクタン酸及びデカン酸は本発明の系のビヒクルにとって特に有害である。好ましい態様において、本発明の組成物はこれらの酸類を実質上含有せず、即ち C_4-C_{20} 飽和モノカルボン酸

及びジカルボン酸のいかなる特定のものに関して
も全組成物中約 3.5 重量%未満、更に好ましく
は上記酸類を約 1%未満でしか含有しない。特に
好ましい態様において、本発明の組成物は上記酸
類のうちいかなる特定のものに関して約 0.5
%未満でしか含有しない。

本発明の組成物は、医薬組成物中に通常存在す
る上記列挙外の他の相容性補助成分を技術上確立
された使用レベルで更に含有してもよい。したが
って、例えば、組成物はコンビネーション療法用
に更に相容性薬学的活性剤を含有してもよいし、
又は本発明の様々な投与形を物理的に処方する上
で使用される物質、例えば賦形剤、色素、香料、
芳香剤、保存剤、酸化防止剤、不透明剤、増粘剤
及び安定剤を含有してもよい。このような物質は、
添加された場合に、それらがこれら組成物の浸透
性増強を過度に阻害しないように選択されるべき
である。例えば、ジメチルイソソルビドの含有は
活性剤の浸透性を阻害しがちであるが、一方キサ
ンタンガムの含有はそのようなことがない。美容

上の許容性を改善するためのこのような処方上の
変更は美容及び皮膚科の技術分野における当業者
にとって適切であるが、それ自体は本発明の一部
をなすものではない。

本発明の組成物は、必須成分たるヒドロキシイ
ミノピリミジン化合物、ジオールもしくはトリオ
ール化合物及び極性脂質化合物が上記範囲内で存
在しかつ上記浸透阻害成分が最小量とされる限り
において、著しい変更を加え得ることは、前述か
ら明らかである。したがって、ゲル、ローション、
塗剤、軟膏及び溶液に加え、本発明の組成物はシ
ャンプー、エアゾールスプレー、非エアゾールス
プレー又はムースのように処方することができる。

使用方法

本発明が大間及びより下等の動物における育毛
刺激方法を提供することは評価される。更に、本
発明の組成物は脱毛を防止するため脱毛領域に
塗布することができる。本発明は、適用部位で皮
膚を刺激することなく、美観上許容される皮膚直
接性組成物中の本明細書に記載のヒドロキシイミ

ノピリミジン活性剤の局所適用を有意に改善する。

本発明の実施による局所治療法は、本発明の組
成物を直接皮膚に、即ち適用箇所に、通常一日に
1～6回塗布することからなる。適用割合及び治
療期間は当然のことながら多くのファクターに依
存する。局所治療のための典型的な安全有効使用
量割合は、1回の適用につき皮膚 1 cm²当たり全局
所用組成物約 1 mg～約 10 mgである。当業者であ
れば、この適用割合は、望みの効果、治療すべき
症状及びその原因、その経過及び応答、関係する
面皰、治療すべき症状の重症度及び性質、使用さ
れる活性剤及び／又は担体の正確な実体、浸透阻
害性の溶媒、共溶媒、賦形剤及び脂質の存否、患
者の身体的状態、実施中の併用療法、使用される
活性剤又は担体の濃度、並びに正常な医学的判断
の範囲内に属する患者及び／又は医者の具体的知
識に関する他のファクターにより変動することを
認識するであろう。一般に、本発明の組成物は、
合計で約 2.5 mg～約 100 mgのヒドロキシイミ
ノピリミジン活性剤が毎日塗布されるように使用

される。

組成物は 24 時間毎に 1 回～1 時間毎に 1 回塗
布することができる。4 時間毎～12 時間毎の塗
布間隔が好ましい。12 時間毎に塗布する治療法
は特に好ましいが、その理由は 1 回に塗布される
活性剤の量を最小にし、しかも頻繁な塗布という
不便さを緩和するからである。しかしながら、安
全有効量のヒドロキシイミノピリミジン活性剤を
問題の部位に到達させ得るいかなる治療法も、本
発明の組成物を使用して実施することができる。

下記の限定的ではない例は本発明の組成物を説
明している。それらはすべての成分を完全に混合
することにより慣用的に処方される。

例 1-A

組成物 I

| | |
|-------------------|-------|
| 6-アミノ-1, 2-ジヒドロ- | |
| 1-ヒドロキシ-2-イミノピ | |
| リミジン、遊離塩基 | 5.0% |
| プロピレングリコール (1, 2- | |
| プロパンジオール) | 91.0% |

オレイルアルコール 4.0%

組成物 II

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-
1-ヒドロキシ-2-イミノピ
リミジン、遊離塩基 1.0%

プロピレングリコール (1, 2-
プロパンジオール) 94.0%

オレイルアルコール 5.0%

組成物 III

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-
1-ヒドロキシ-2-イミノピ
リミジン、遊離塩基 1.0%

プロピレングリコール (1, 2-
プロパンジオール) 30.0%

バルミトレイルアルコール 0.5%

エタノール 50.0%

水 18.5%

組成物 VI

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-
1-ヒドロキシ-2-イミノピ
リミジン、遊離塩基 6.0%

1, 2-ブタンジオール 90.0%

イソセチルアルコール 4.0%

組成物 VII

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-
1-ヒドロキシ-2-イミノピ
リミジン、遊離塩基 0.5%

1, 3-ブタンジオール 97.5%

オレイルアルコール 2.0%

組成物 VIII

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-
1-ヒドロキシ-2-イミノピ
リミジン、遊離塩基 0.25%

1, 2-ブタンジオール 97.75%

ミリストレイルアルコール 2.0%

組成物 IV

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-
1-ヒドロキシ-2-イミノピ
リミジン、遊離塩基 5.0%

プロピレングリコール (1, 2-
プロパンジオール) 30.0%

イソセチルアルコール 1.0%

エタノール 50.0%

水 14.0%

組成物 V

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-
1-ヒドロキシ-2-イミノピ
リミジン、遊離塩基 0.5%

プロピレングリコール (1, 2-
プロパンジオール) 97.5%

オレイルアルコール 2.0%

組成物 IX

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-
1-ヒドロキシ-2-イミノピ
リミジン、遊離塩基 2.0%

1, 3-ブタンジオール 93.0%

イソセチルアルコール 5.0%

組成物 X

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-
1-ヒドロキシ-2-イミノピ
リミジン、遊離塩基 2.0%

グリセロール 93.0%

オレイルアルコール 5.0%

組成物 XI

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-
1-ヒドロキシ-2-イミノピ
リミジン、遊離塩基 5.0%

1, 2-ブタンジオール 92.0%

オレイルアルコール 1.5%

イソセチルアルコール 1.5%

組成物 X II

| | |
|--|---------|
| 6-アミノ-1, 2-ジヒドロ- 1-ヒドロキシ-2-イミノビ リミジン、クエン酸塩 | 1. 0 % |
| プロピレングリコール (1, 2- プロパンジオール) | 94. 0 % |
| イソセチルアルコール | 5. 0 % |

組成物 X III

| | |
|--|---------|
| 6-アミノ-1, 2-ジヒドロ- 1-ヒドロキシ-2-イミノビ リミジン、乳酸塩 | 5. 0 % |
| プロピレングリコール (1, 2- プロパンジオール) | 91. 0 % |
| パクセニルアルコール | 4. 0 % |

組成物 X IV

| | |
|---|---------|
| 6-アミノ-1, 2-ジヒドロ- 1-ヒドロキシ-2-イミノビ リミジン、遊離塩基 | 12. 0 % |
| 1, 2, 6-ヘキサントリオール | 54. 0 % |
| オレイルアルコール | 4. 0 % |
| エタノール | 30. 0 % |

ビヒクルと比較した場合、並びに当該技術分野で公知の他の局所用ビヒクルと比較した場合に、本出版に記載のヒドロキシイミノビリミジン化合物の浸透性を高めるような本発明の組成物の能力を明らかにする。

下記浸透性試験は記載の如き方法で行なわれた。操作法は参考のため本明細書に含まれるメリット及びクーバー、ジャーナル・オブ・コントロールド・リリース、第2巻、第161-162頁、1984年 (Herritt and Cooper, Journal of Controlled Release, 2:161-162(1984)) に記載されている。人間の皮膚 (解剖により採取された熱分離もしくは皮膚採取具による腹部表皮、又は切除した十分な厚さの無毛マウスの皮膚) は、新型フランズ (Franz) 拡散装置において、下部のキャップの付いたレセプター区画と上部の開口ドナー区画との間の水平位置に置く (実験は閉鎖された上部室で行なってもよい)。正常な塩溶液を皮膚の皮下側に接するレセプター区画に加える。試験組成物 (慣用的方法で完全に混合することによ

組成物 X V

| | |
|---|---------|
| 6-アミノ-1, 2-ジヒドロ- 1-ヒドロキシ-2-イミノビ リミジン、遊離塩基 | 8. 0 % |
| 1, 3-ブタンジオール | 55. 0 % |
| オレイルアルコール | 1. 0 % |
| イソプロパノール | 36. 0 % |

下記の限定的でない例は、本発明の組成物及び方法を説明している。

例 1-B

組成物 I は、眉毛の育生を刺激するため、1日3回皮膚に当たり組成物 5mg の割合ではげた人間の頭皮に塗布される。実質上同様の結果は、組成物が上記組成物 II、III、IV 又は V で代替された場合にも得られる。

浸透性試験

浸透性試験では、本発明の組成物及び方法における浸透性増強能を証明する。これらの試験は、必須極性脂質化合物の非存在下で処方されたプロピレングリコール又はプロピレングリコール含有

り、下記処方では担体に加えられた活性剤の溶液からなる) を、皮膚の表皮側と接するドナー区画に指示された量で加える。

レセプター溶液を一定温度の約 37℃ に保つ。適切な又は所望の間隔で (下記例には時間表示がある)、レセプター区画の拡散物をサイドアーム (sidearm) で回収する。拡散物中の薬剤活性レベルを標準分析法により測定する。各々の試験は別々の皮膚試料で行なう。

下記実験は人間の皮膚を用いて行なった。20 μ g の投与量 (ミノキシジル 7000 μ g/cd) を 0 及び 24 時間目に与えた。適用されたミノキシジル濃度は 70 g/l で、セル面積は 0.2 cd であった。8 回の同一試験を各被験処方剤毎に繰返した。平均値は下記表に示されている。

| 成 分 | 組 成 | | | | |
|----------------------------------|-----|----------------|----|----------------|----|
| | A | B [†] | C | D [†] | E |
| ミノキシジル(Minoxidil) ^R 1 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| プロピレングリコール | 93 | 92 | 92 | 88 | 88 |
| オレイルアルコール | - | 1 | - | 5 | - |
| アゾン(Azone) ^R 2 | - | - | 1 | - | 5 |

† 本発明の組成物

1 6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ
ピリミジン、遊離塩基

2 1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、ネルソン・リサ
ーチ・アンド・デベロップメント社 (Nelson Research & Dev-
elopment Corporation)、アービン、カリフォルニア州から販
する皮膚浸透性増強剤

| 組成物 | 浸 透 率 浸 透 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) | | | | 定常状態流量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) |
|------------------|--|-----------|------------|------------|---|
| | 0-4 時間 | 0-7 時間 | 0-24 時間 | 0-48 時間 | 7-48時間 |
| A | ND ³ | ND | 15 | 29 | 0.7 ± 0.2 |
| B [†] | 4.3 | 31 | 930 | 3100 | 73 ± 25 |
| C | ND | ND | 15 | 37 | 1.0 ± 0.2 |
| D [†] | 15 | 81 | 1400 | 3500 | 90 ± 18 |
| E | 8.5 | 47 | 1400 | 3000 | 71 ± 14 |
| 変動率 ⁴ | +59% | +53% | +25% | +20% | |
| | -37% | -53% | -20% | -17% | |

3 ミノキシジルは大多数の試料で検出されなかった (検出限界 =
 $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)

4 幾何平均の累積的浸透量。非対称限界は対数正規分布の帰結
である。

上記実験操作により、本発明の数種の組成物の
皮膚浸透能を測定した。コントロール組成物はミ
ノキシジル1%、並びにプロピレングリコール
15%、エタノール65%及び水20%からなる
ビヒクルを含有していた。この組成物は従来開示
された典型的ミノキシジル組成物 (例えば米国特
許第4, 139, 619号明細書) である。本発
明の組成物は、次いで、それが0.5%、1.0
%、2.5%、5.0%又は10.0%のビヒクル
成分を含有するように、オレイルアルコール又は
イソセチルアルコールを加えることにより調製
した。5つの同一製剤物を1処方につき試験した。
24時間にわたる活性成分の累積的浸透量は下記
表に示されている。

これらのデータは、従来開示された典型的ミノ
キシジル処方剤と比較した場合に、本発明の組成
物にあっては明確な皮膚浸透効果があることを証
明している。

人間の皮膚を介するミノキシジル (1%) の浸透
(プロピレングリコール15%/エタノール65%/水20%)

| オレイルアルコール (%) | 累積的浸透量 (24時間) | | |
|------------------|---|----------------------------------|--|
| | $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($\bar{x} \pm \text{SD}$) | 投与率 ^(%) (\bar{x}) | |
| 0 | 5.3 ± 4.5 | 0.7 | |
| 0.5 | 102.5 ± 40.9 | 14.4 | |
| 1.0 | 101.9 ± 12.4 | 14.3 | |
| 2.5 | 161.2 ± 101.3 | 22.6 | |
| 5.0 | 147.9 ± 37.4 | 20.7 | |
| 10.0 | 169.4 ± 35.0 | 23.7 | |

| イソセチルアルコー ル (%) | 累積的浸透量 (24時間) | | |
|--------------------|---|----------------------------------|--|
| | $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($\bar{x} \pm \text{SD}$) | 投与率 ^(%) (\bar{x}) | |
| 0 | 25.2 ± 12.7 | 3.5 | |
| 0.5 | 137.8 ± 65.7 | 19.3 | |
| 1.0 | 133.8 ± 46.0 | 18.7 | |
| 2.5 | 105.7 ± 14.2 | 14.8 | |
| 5.0 | 149.5 ± 33.8 | 20.9 | |
| 10.0 | 136.0 ± 50.6 | 19.0 | |

上記実験操作により、本発明の致程のトリオール含有組成物の皮膚浸透性を測定した。被験処方剤は、下記の浸透結果とともに最初の表に掲載されている。5つの同一製剤物を1処方につき試験した。

人間の皮膚を介するミノキシジル(1%)の浸透

| | ビヒクル組成(%w t/w t) | | | | | |
|-------------------|------------------|----|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| プロピレングリコール | 15 | 15 | | | | |
| グリセロール | | | 15 | 15 | | |
| 1, 2, 6-ヘキサントリオール | | | | | 15 | 15 |
| エタノール | 65 | 64 | 65 | 64 | 65 | 64 |
| 水 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| オレイルアルコール | | 1 | | 1 | | 1 |

累積的浸透量(24時間)

| | | | | | | |
|-------------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|
| $\bar{x} \pm SD (\mu g/cm^2)$ | 31±12 | 194±43 | 54±11 | 80±21 | 70±49 | 102±72 |
| 投与率% | 4 | 27 | 8 | 11 | 10 | 14 |

実質上同様の結果は、上記組成物中のオレイルアルコールが全部もしくは一部イソセチルアルコールで代替された場合、又はプロピレングリコールが全部もしくは一部1, 3-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、1, 4-ブタンジオール、グリセロール、1, 2, 6-ヘキサントリオールもしくはそれらの混合物で代替した場合に得られる。

例 III

下記シャンプー組成物は慣用的手段により処方する。

例 II

下記組成物は慣用的手段により処方した。組成物1~3はローションとして処方し、組成物4~6はムース製品として処方した。ミノキシジル活性剤の(24時間にわたる累積的)皮膚浸透性を上記方法により測定した。5つの同一製剤物を1処方につき行ない、平均値を示す。

| | 組成% | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| プロピレングリコール | 15.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 12.5 | 15.0 |
| プロピレングリコールモノラクトート | | | 5.0 | | | |
| ラクトアミド | | 5.0 | | | | |
| オレイルアルコール | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| エタノール | 64.5 | 64.5 | 64.5 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| 水 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 88.1 | 88.8 | 89.1 |
| ステアリン酸 | | | | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| キサンタンガム | | | | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 50% KOH | | | | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| ミノキシジル1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 累積的浸透量($\mu g/cm^2$) | 84.8 | 42.0 | 46.7 | 58.1 | 70.6 | 54.5 |

成分

| | % w/w |
|---|--------|
| 6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノピリミジン、遊離塩基 | 1.0 |
| オレイルアルコール | 0.5 |
| プロピレングリコール | 15.0 |
| 亜鉛ピリチオン | 4.0 |
| アルミニウムラウリル硫酸 | 30.0 |
| アンモニウムA E ₃ 硫酸 | 30.0 |
| アンモニウムキシレンスルホン酸 | 4.5 |
| ココナツモノエタノールアミド | 4.0 |
| エチレングリコールジステアリン酸 | 3.0 |
| 芳香剤、色素、保存剤及び他の微量成分 | 1.0 |
| 水 | 残部全100 |

上記組成物は髪毛の再生を刺激するためにシャンプーとして1日1回(10g/投与)頭皮上に使用する。

実質上同様の結果は、上記組成物中のオレイルアルコールが全部もしくは一部イソセチルアルコールで代替された場合、又はプロピレングリコ

46

ルが全部又は一部 1. 3-プロパンジオール、1.
2-ブタンジオール、1. 3-ブタンジオール、
1. 4-ブタンジオール、グリセロール、1. 2.
6-ヘキサントリオール又はそれらの混合物で代
替された場合に得られる。

出願人代理人 佐 藤 一 雄

第1頁の続き

| | | |
|--------|---------------------|--|
| ⑬発 明 者 | ロナルド、リー、スミ ス | アメリカ合衆国オハイオ州、ウエスト、チエスター、デボ ンウッド、ドライブ、7588 |
| ⑭発 明 者 | ウィリアム、アール、 スナイダー | アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、メンズ、レー ン、6772 |

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成7年(1995)3月14日

【公開番号】特開昭63-45212
 【公開日】昭和63年(1988)2月26日
 【年通号数】公開特許公報63-453
 【出願番号】特願昭62-146806
 【国際特許分類第6版】

A61K 7/06 8615-4C
 31/505 9454-4C
 31/535 9454-4C
 31/55 9454-4C
 47/10 E 7433-4C

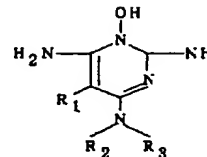
手 続 補 正 書

平成 6 年 0 月 1 0 日

- 特 許 庁 長 官 殿
- 1 事件の表示
昭和62年特許願第146806号
- 2 発明の名称
改質された限溶性局所用供部組成物
- 3 補正をする者
事件との関係 特許権人
サ、プロクサー、エンド、ギャンブル、カンパニー
- 4 代理人
(郵便番号 100)
東京都千代田区丸の内3丁目2番3号
協和特許法律事務所内
【電話 東京 (3211) 1521 大代表】
03418 外理士 佐 藤 一
- 5 補正命令の日付
発達日 平成 年 月 日
- 6 補正により する発明の態
- 7 補正の対象
明願書の「特許請求の範囲」の欄
- 8 補正の内容
特許請求の範囲を掲載の通りに補正する。

特許請求の範囲

1. (i) 下記式の水素キシミノピリミジン化合物:



〔上記式中、 R_2 及び R_3 は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アラルキル及び低級シクロアルキルから選択されるが、一組になって R_2 及び R_3 はアリル、アゼチル、ピロリル、ビベリル、ヘキサヒドロアゼピニル、ヘプタメチレンイミノ、オクタメチレンイミノ、モルホリノ及び4-低級アルキルピペラジニルから選択されるヘテロ環部分であってもよく(上記ヘテロ環部分の各々は炭素原子上に置換基として0~3個の低級アルキル基、ヒドロキシ又はアルコキシを結合している)、上記式中、 R_1 は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシアルキル、低級シクロアルキル、低級アリール、低級アラルキル、低級アルカリール、低級アルカルキル、低級アルコキシアルキル及び低級ハロアラルキルから選択される〕

及びその薬学上許容される酸付加塩の安全有効量;

(i) 水、エタノール又は2-プロパノールから選択される溶媒0~90重量%;並びに

(ii) 1, 2-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、2, 3-ブタンジオール、 C_3-C_6 トリオール類又はそれらの混合物から選択される小極性溶媒、及び

(iii) C_{16} モノ不飽和アルコール類、 C_{16} 分枝鎖状飽和アルコール類、 C_{14} モノ不飽和アルコール類、 C_{14} 分枝鎖状アルコール類及びそれらの混合物から選択される極性脂質化合物

から実質上なる浸透性増強剤5～99.9重量%（上記小極性脂媒及び上記極性脂質化合物は、1:1～500:1の溶媒：極性脂質化合物の重量比で存在する）；

を含有することを特徴とする局所塗布用浸透性増強剤組成物。

2. 小極性脂媒が1,2-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール、3-ブタンジオール、2,3-ブタンジオール又はそれらの混合物から選択される、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. 0.01～10重量%のヒドロキシミノピリミジン成分を含有する、特許請求の範囲第1又は2項記載の組成物。

4. ヒドロキシミノピリミジン成分が6-アミノ-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノピリミジン及びその薬学上許容される酸付加塩から選択される、特許請求の範囲第1～3項のいずれか一項に記載の組成物。

5. 小極性脂媒：極性脂質化合物の重量比が5:1～100:1である、特許請求の範囲第1～4項のいずれか一項に記載の組成物。

6. 極性脂質化合物がオレイルアルコール、イソセチルアルコール及びそれらの混合物から選択される、特許請求の範囲第1～5項のいずれか一項に記載の組成物。

7. 小極性増強化合物が1,2-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール及びそれらの混合物から選択される、特許請求の範囲第1～6項のいずれか一項に記載の組成物。

8. (a) 6-アミノ-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノピリミジン又はその薬学上許容される酸付加塩0.25～5重量%；

(b) 水、エタノール又は2-プロパノールから選択される溶媒0～90重量%；並びに

(c) (i) 1,2-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール又はそれらの混合物から選択されるジオール

(ii) C_{11} モノ不飽和アルコール類、 C_{11} 分枝鎖状飽和アルコール類、 C_{14} モノ不飽和アルコール類、 C_{11} 分枝鎖状飽和アルコール類及びそれらの混合物から選択される極性脂質化合物

から実質上なる浸透性増強剤5～99.5重量%（上記ジオール及び上記極性脂質化合物は、10:1～100:1のジオール：極性脂質化合物の重量比で存在する）；

を含有することを特徴とする局所塗布用浸透性増強剤組成物。

9. ジオール化合物が1,2-プロパンジオールである、特許請求の範囲第8項記載の組成物。

10. 極性脂質化合物がオレイルアルコール、イソセチルアルコール及びそれらの混合物から選択される、特許請求の範囲第8又は9項記載の組成物。

11. C_4 、 C_6 もしくは C_{11} ～ C_{16} 直鎖状飽和n-脂肪アルコール類及び C_4 ～ C_{10} 直鎖状飽和モノ-もしくはジカルボン酸を実質上含有しない、特許請求の範囲第1～10項のいずれか一項に記載の組成物。